

BOLD-fMRI 在脑卒中后运动、语言功能康复中的应用进展

李新宇¹ 闫汝蕴^{1,2}

以血氧水平依赖测量为原理的功能磁共振成像技术 (blood oxygenation level dependent-functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI) 是 20 世纪 90 年代在 MRI 基础上发展起来的一种新的脑功能成像技术, 既保留普通 MRI 的解剖学成像特点, 又可同时获得生理学信息^[1]。由于其独特的优势, 十余年来 fMRI 技术得到了突飞猛进的发展, 在心理学、认知神经科学, 以及临床神经内外科、康复医学等领域都展现出很好的研究和临床应用价值^[2-4]。运动和言语功能的障碍是脑卒中中最常导致的异常, 也是影响患者生存质量和回归家庭、社会的主要原因。BOLD-fMRI 技术的出现为研究脑卒中后康复的机制、评价和判断预后方面提供了崭新的思路, 国外已有大量的相关文献研究报道, 国内在这方面的研究尚处于起步阶段, 但前景看好。

1 BOLD-fMRI 检查方法

进行 BOLD-fMRI 检查的基本步骤如下: 设计刺激方案, 采集图像数据, 图像后期处理。一般来说, 刺激方案应由专业的心理研究所或实验室制定, 要求既有意义、能说明问题又简单易行、具有临床可操作性。为提高信噪比, 数据采集最好在场强 1.5T 及以上的核磁室内进行, 根据设计的实验方案进行三维结构成像和脑功能成像, BOLD 加权像的扫描目前多采用对磁化率敏感的平面回波序列 (echo planar imaging, EPI), 成像速度可以达到毫秒级。对核磁扫描采集到的图像进行后期处理才能得到最终的功能定位像, 目前国际上比较公认的统计软件主要包括统计参数图 (statistical parametric mapping, SPM) 和脑功能成像分析软件 (analysis of functional neuroimages, AFNI)^[5-6]。

脑的可塑性 (brain plasticity) 是脑损伤后功能恢复的基础, 也是康复治疗的理论依据^[7]。BOLD-fMRI 在康复医学中的一个重要应用就在于为脑功能区的重组和皮质重塑提供客观依据。将临床评定和 fMRI 检查后得到的脑功能区激活结果结合起来进行分析, 可以更好地评价康复疗效。由于 fMRI 为无创检查, 操作简单, 可以重复进行, 因此可以动态监测脑功能恢复过程, 从而更客观地了解脑功能重组的模式与机制, 指导治疗, 并在此基础上判断卒中患者的预后。

2 BOLD-fMRI 在卒中后运动功能康复中的应用

约有 80% 左右的脑卒中患者出现不同程度的运动功能障碍, 运动功能的恢复备受关注, 同时, 运动试验的设计也相对简单, 如手的主动或被动对指、对掌、抓握或足的跖屈、背屈等, 因此关于 BOLD-fMRI 在运动功能康复中的研究报道也最为多见。

Cramer 等^[8]采用患侧食指敲击的任务比较了 10 例恢复良好的脑梗死患者 (包括 5 例皮质下梗死和 5 例皮质梗死)

和健康受试者的脑激活情况, 发现卒中患者激活的脑区与正常对照类似, 但在病灶对侧半球的感觉运动区 (sensorimotor cortex, SMC) 和小脑半球以及同侧的运动前区和辅助运动区激活体数增多、强度增大, 提示运动区域的重建和健侧半球的代偿作用。Cao 等^[9]研究了 8 例恢复期的缺血性脑卒中患者偏瘫手的复杂运动, 发现 6 例患者出现了同侧 SMC 的广泛激活, 与对照组差异存在显著性。8 例患者中仅有 2 例患者出现了轻度的连带运动, 不足以解释同侧 SMC 的激活增强, 从而提出预存非交叉运动神经通路的恢复启用重构了受损的交叉性运动神经通路。Pineiro 等^[10]通过顺序手指敲击和简单的手敲击两个任务证实了脑卒中患者病侧半球初级 SMC 激活簇的几何中心后移现象, 提示皮质网络的这种适应性改变可能有利于卒中后功能的恢复。这些相对早期的研究主要集中在运动功能区重建的模式方面, 研究内容相对简单, 研究对象多为恢复较好的慢性期卒中患者。

近年来的研究则更为细化, 除了更加细致地观察康复过程中脑激活的变化以进一步了解脑功能重组的机制, 还将临床的治疗方法以及各种评定与之结合起来, 为临床治疗提供指导性意见。Small 等^[11]对卒中后 6 个月的患者进行手指和手腕运动的 fMRI 研究, 成像结果显示恢复较好的患者在病灶对侧的小脑半球出现明显激活, 而恢复欠佳的患者则缺乏这种激活, 提示卒中后运动功能的康复似与小脑激活之间存在某种联系, 可能与小脑在运动技能的学习过程中所承担的角色有关。James 等^[12]对卒中治疗组和健康对照组进行 18—20 次手指跟踪强化训练, 同时设立一个卒中对照组, 暂不接受该项训练。在训练前后分别进行 3 个组的跟踪能力测试和 fMRI 成像, 结果显示训练后卒中治疗组跟踪能力显著提高, 病灶同侧运动区较训练前出现了更多激活, 卒中对照组直至后期接受了相同的训练后才出现类似的变化。提示功能训练在使患者运动功能恢复的同时, 也使脑功能区的激活发生变化。Schaechter 等^[13]通过对比进行精巧运动和简单运动任务的 fMRI 结果, 发现精巧运动的恢复需要更多病灶对侧皮质的参与, 尤其是枕顶叶的变化为著, 提示病灶对侧皮质网络激活的增强是良好功能恢复的表现。Dobkin 等^[13]通过研究动态监测主动踝背屈的 BOLD-fMRI 结果, 证明控制行走的中枢脊上感觉运动网络可间接地被踝背屈功能所评估, 从而提出踝部功能可以作为评判卒中后偏瘫患者行走功能恢复程度的理想指标。Ward 等^[14]进行了关于卒中后运动功能恢复的 BOLD-fMRI 的横断面研究和纵向研究, 均以手的抓握为运动任务, 同时对运动功能进行临床一系列相关

1 首都医科大学附属北京友谊医院康复科, 北京, 100050

2 审校

作者简介: 李新宇, 女, 博士, 住院医师

收稿日期: 2007-12-03

量表的评定,发现临床结果与包括初级 SMC、辅助运动区、扣带回、运动前区、小脑等在内的脑运动功能区激活的任务相关程度呈负相关,即恢复较差或卒中早期患者,其任务相关的激活较强,这种激活主要弥散分布在双侧半球的运动相关区;而恢复较好或随着恢复的进程,任务相关的脑激活逐渐降低而趋向于正常对照组的激活模式^[14-15]。

近年来国内也有一些关于 BOLD-fMRI 在卒中后运动功能康复中应用的文献发表。尤其值得一提的是是一些研究将我国传统医学与现代影像学技术相结合,为中医治疗脑卒中的有效性提供了有力的科学依据。常时新等^[16]利用电针刺激相关穴位对卒中恢复期患者进行康复治疗的同时监测其脑功能成像的变化,发现随着偏瘫肢体的恢复相应的皮质功能区的偏侧化指数(laterality index, LI)明显增高,即激活逐渐增强。强制性运动疗法(constraint-induced movement therapy, CIMIT 或 CIT)是 20 世纪 80 年代开始兴起的一种新的康复疗法,用于治疗慢性脑卒中患者的上肢运动功能障碍^[17]。国内学者毕胜等认为强制性使用运动疗法可以明显提高脑卒中患者上肢运动功能,通过动态功能性磁共振成像检查则可以证明这种变化与大脑的可塑性改变相关联^[18]。

3 BOLD-fMRI 在卒中后失语患者康复中的应用

52%的脑卒中患者出现言语功能的障碍,研究结果发现失语症患者的恢复机制与运动功能的恢复类似,主要来自优势半球未受损语言区和非优势半球镜像区的功能重建^[19]。但是,言语这种人类所特有的功能,显然比运动功能要复杂得多,比如它的支配具有侧向性,言语过程本身包含的复杂内容导致失语种类的差异,言语恢复与认知的密切关系,不同语系患者以及双语者言语功能的恢复等。言语本身的复杂性加上目前 fMRI 检查对头动伪影的敏感都给言语的 fMRI 研究增加了难度,国外的相关文献略少于运动功能的报道,国内关于语言的 fMRI 研究则更多地集中在正常人群中。

Calvert 等^[19]对 1 例左侧额叶梗死导致的失语得到部分恢复的患者进行言语任务研究,发现其主要激活了右侧的 Broca 同源区。Miura 等^[20]动态观察了一例运动性失语患者的 fMRI 结果,病后 2 周第一次 fMRI 在左侧额叶未见激活信号;4 周后当患者的临床症状得到改善后 fMRI 显示左侧额叶信号增强;7 个月后患者基本恢复正常, fMRI 则显示左额叶激活程度恢复至与正常对照类似。Zahn 等^[21-22]通过对恢复期的经皮质感觉性失语患者和全面性失语患者的研究,证实他们的恢复均与左侧病灶周围的多发激活有关而不是既往无关脑区的替代。提示不同类型的失语功能恢复的模式可能不同。Femanbdez 等^[23]则提出在失语恢复的早期右侧半球的代偿起主要作用,而左侧半球未受累语言区的功能重建在长期恢复中发挥主要作用。一些研究则认为在左侧半球损伤后言语功能仍能够得到良好恢复的人群可能与他们病前言语具有相对双侧化优势的趋势有关。Saur 等^[24]对 14 例左侧大脑中动脉区梗死的失语患者的 fMRI 结果进行动态监测,同时进行言语功能的临床评定,在急性期(平均卒中后 1.8d)左侧半球的非梗死区很少被激活;亚急性期(平均卒中后 12.1d)出现双侧半球语言区的广泛激活,峰激活区位于右侧 Broca 同

源区,此期语言区激活的上调与临床语言功能的改善也显示出最强的相关性;慢性期(平均卒中后 321d)激活的峰值区域又转移至左侧半球,此时临床言语功能进一步巩固,提示亚急性期是言语功能恢复的黄金时期,也是进行临床干预的最好时期。Vitali 等^[25]对 2 例临床诊断的慢性期的严重性命名性失语患者进行针对性的强化训练,在训练前后给予图片命名测试,同时进行 fMRI 扫描,发现训练后测试成绩的提高,脑激活同时出现了新的变化,提示即使在慢性期针对性的训练仍然可以提高受损的言语功能,诱发脑功能区的重组。

汉字作为一种表意文字,与字母语言有显著差异,那么汉语失语患者其功能恢复的模式与拉丁语言会有所不同吗?国内学者黎元等^[26]对 1 例左侧额顶叶梗死所致的失语症患者进行研究时发现早期左侧半球语言区活动减弱,右侧镜像区活动增强,经治疗好转后左侧半球活动恢复而右侧减弱。吴文等^[27]对 3 例运动性失语的患者进行了听觉语言任务的研究,结果显示病后 4 周内主要激活了右侧额颞区,7 个月后双侧均有较明显的激活,以左侧额区病灶周围的激活为著。提示脑损伤后期言语功能的恢复优势半球具有更大的作用。这些研究与国外研究结果基本相似,说明作为一种语言,汉语和其他字母语言的本质是相通的。常静玲等^[28]则通过电针同时刺激一位皮质下失语患者的通里、悬钟穴,证实此组穴位可以激活双侧额叶,有助于改善患者的失语症患者的言语功能。有趣的是关于双语者的研究,Meinzer 等^[29]对 1 例早期双语(德语/法语)者在左侧半球卒中后失语恢复期进行研究,病后 32 个月给予德语和法语的图片命名任务,由于仅仅进行了德语的康复治疗,进行语言测试时出现了选择性的语言(德语)恢复, fMRI 结果也显示德语任务的激活主要位于右侧半球,且显著高于法语任务;在进行短期的德语强化训练后再次进行 fMRI 研究,发现德语任务出现了双侧激活,而法语任务并未出现此改变。提示在语言功能的恢复中功能训练具有的重要性和必要性。目前尚未检阅到有关汉语和其他语言的双语者的失语症的文献报道。

尽管 BOLD-fMRI 检查从技术上来说仍未达到十分成熟,若要从目前的试验研究阶段发展到临床应用,还需要大样本量的研究以及标准任务模板的建立、后期统计方法的简化和统一、扫描技术的进一步改进等多方面的完善。但总的来说,采用 fMRI 技术对研究脑损伤后功能的康复是一个新的视角,尽管目前并不能完全阐述人类大脑的奥妙,但也带来了许多对临床有指导意义的发现。对于脑卒中患者, BOLD-fMRI 以直观的影像为脑功能区的重组和皮质重塑提供客观依据,可以准确地判断脑功能区的消失、转移和重现,从而判断预后、指导康复方案的制订和评价疗效,为达到更好的康复结果而服务。

参考文献

- [1] Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC, et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance[J]. Science, 1991, 254(5032):716—719.
- [2] Mosconi L, Brys M, Glodzik-Sobanska L, et al. Early detection of Alzheimer's disease using neuroimaging [J]. Exp Gerontol. 2007, 42(1-2):129—138
- [3] Gumprecht H, Ebel GK, Auer DP, et al. Neuronavigation and

- functional MRI for surgery in patients with lesion in eloquent brain areas [J]. *Minim Invasive Neurosurg*, 2002, 45(3):151—153.
- [4] Thulborn KR, Carpenter PA, Just MA. Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke [J]. *Stroke*, 1999, 30(4):749—754
- [5] Cox RW. AFNI: Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages [J]. *Comput Biomed Res*, 1996, 29(3):162—173.
- [6] Acton PD, Friston KJ. Statistical Parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies[J]. *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(7):663—667.
- [7] Luria AR. On the brain and human behavior [J]. *Hyg Ment*, 1969, 58(1):1—19.
- [8] Cramer SC, Nelles G, Benson RR, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke*, 1997, 28(12): 2518—2527.
- [9] Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, et al. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis[J]. *Stroke*, 1998, 29(1): 112—122.
- [10] Pineiro R, Pendlebury S, Johansen-Berg H, et al. Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: evidence of local adaptive reorganization[J]. *Stroke*, 2001, 32(5): 1134—1139.
- [11] Small SL, Hlustik P, Noll DC, et al. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke[J]. *Brain*, 2002, 125(7): 1544—1557.
- [12] Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, et al. Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke[J]. *Brain*, 2002, 125(4): 773—788.
- [13] Dobkin BH, Firestone A, West M, et al. Ankle dorsiflexion as an fMRI paradigm to assay motor control for walking during rehabilitation[J]. *NeuroImage*, 2004, 23(1): 370—381.
- [14] Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, et al. Neural correlates of motor recovery after stroke: a cross-sectional fMRI study[J]. *Brain*, 2003, 126(6): 1430—1448.
- [15] Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, et al. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study[J]. *Brain*, 2003, 126(11): 2476—2496.
- [16] 常时新, 孔祥泉, 李刚, 等. 多穴位联合电针刺激对卒中恢复期皮质功能变化的 fMRI 监测 [J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2003, 1(1):10—12.
- [17] Ostendorf CG, Wolf SL. Effect of forced use of the upper extremity of a hemiplegic patient on changes in function: a single-case design[J]. *Phys Ther*, 1981, 61(7): 1022—1028.
- [18] 毕胜, 马林, 瓮长水, 等. 动态功能型磁共振成像在强制性使用运动疗法治疗脑卒中上肢偏瘫中的应用研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2003, 18(12):719—723.
- [19] Calvert GA, Brammer MJ, Morris RG, et al. Using fMRI to study recovery from acquired dysphasia[J]. *Brain Lang*, 2000, 71(3): 391—399.
- [20] Miura K, Nakamura Y, Miura F, et al. Functional magnetic resonance imaging to word generation task in a patient with Broca's aphasia[J]. *J Neurol*, 1999, 246(10): 939—942.
- [21] Zahn R, Huber W, Drews E, et al. Recovery of semantic word processing in transcortical sensory aphasia: a functional magnetic resonance imaging study [J]. *Neurocase*, 2002, 8(5): 376—386.
- [22] Zahn R, Drews E, Specht K, et al. Recovery of semantic word processing in global aphasia: a functional MRI study[J]. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2004, 18(3): 322—336.
- [23] Fernandez B, Cardebat D, Demonet JF, et al. Functional MRI follow-up study of language processes in healthy subjects and during recovery in a case of aphasia [J]. *Stroke*, 2004, 35(9): 2171—2176.
- [24] Saur D, Lange R, Baumgaertner A, et al. Dynamics of language reorganization after stroke[J]. *Brain*, 2006, 129(pt 6): 1371—1384.
- [25] Vitali P, Abutalebi J, Tettamanti M, et al. Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2007, 21(2): 152—160.
- [26] 黎元, 冯晓源, 沈天真, 等. 脑卒中后语言功能康复的脑功能性核磁共振研究[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2002, 8(6):361—365.
- [27] 吴文, 王一牛, 邓圣君. 运动性失语症患者听觉通道语言加工的功能磁共振特征[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(6):1—3.
- [28] 常静玲, 高颖, 张华, 等. 电针通里、悬钟穴对 1 例皮质下失语症患者语言功能和 fMRI 改变的作用 [J]. *中国康复医学杂志*, 2007, 22(1):13—17.
- [29] Meinzer M, Obleser J, Fleisch T, et al. Recovery from aphasia as a function of language therapy in an early bilingual patient demonstrated by fMRI [J]. *Neuropsychologia*, 2007, 45(6): 1247—1256.

第八届“脑卒中患者运动再学习方案”学习班通知 (国家级继续教育项目)

北京大学第一医院物理医学康复科自 1999 年将澳大利亚悉尼大学教授 J.H.Carr 和 R.Shepherd 的《A Motor Relearning Programme for Stroke》一书翻译成中文《中风病人的运动再学习方案》并发行后,已连续举办六届全国学习班。2007 年又将 J.H.Carr 和 R.Shepherd 教授的《Stroke Rehabilitation: Guidelines for Exercise and Training to Optimize Motor Skill》一书翻译成中文《脑卒中康复:优化运动技能的练习与训练指南》,成为运动再学习方案的升级版。今年即将举办的第八届全国学习班以新的升级版为教材,采用理论解析与实践操作相结合的方式,授课内容强调理论循证性与临床技能实用性。时间为 2008 年 10 月 19—24 日(19 日全天报到)。学费 1000 元(含资料)。食宿统一安排,费用自理。考试合格者授予国家级继续教育学分 10 学分。报名请于 9 月 30 日前寄到:北京大学第一医院物理医学康复科,黄真收,邮编 100034,或 e-mail: huangzhen6313@yahoo.com.cn,电话联系 010-66551122-2455。以往参加过“中风病人运动再学习方案”学习班的学员优先。名额 50 人。若无第二轮通知,请按时到北京市西城区西什库大街 7 号,北大医院第二住院部教学楼一层报到。

北京大学第一医院物理医学康复科